Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Königsberg i. Pr.
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Matthes).

Lane Medical Library

Urobilinogenausscheidung im Harn nach Röntgenbestrahlung und Durchleuchtung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.

vorgelegt von

Heinz Bromeis
aus Berlin-Charlottenburg.

Tag der Promotion: 20. März 1926.

Berlin 1927.
Druck von L. Schumacher, N 4.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Königsberg i. Pr.

Dekan: Prof. Dr. Scholtz.
Referent: Geh. Rat Matthes.

Sonderdruck aus „Strahlentherapie“ 1926, 23. Bd., H. 4, S. 687.
(Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien.)

Bei Untersuchungen über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Urobilinogenausscheidung erscheint es zweckmäßig, sich erst ein Urteil über die Strahlenwirkung auf die Leber überhaupt zu verschaffen. Chantraine führt die Leber unter den durch Röntgenstrahlen mäßig geschädigten Organen an. Hajos zeigte, daß mit Röntgenstrahlen vorbehandelte Tiere eine größere postmortale Leberautolyse hatten, als nicht bestrahlte, und daß die Bestrahlung auf die eiweißabbauende Funktion der Leber einen nennenswerten Einfluß besitzt.

Lüdin stellte fest, daß Organe mit reichlicher Blutversorgung und regem Stoffwechsel, unter die auch die Leber zu rechnen sei, als gegen Röntgenstrahlen besonders empfindlich angesehen werden, und führt an Hand einer Literaturzusammenstellung aus, daß die Leberfunktion für durch Röntgenstrahlen beeinflußbar gehalten wird.

Die ursächliche Bedeutung der Leber bei Allgemeinvergiftungserscheinungen, die von Groß und Lemke die Bezeichnung Röntgenkater erhielten, sind näher in den Veröffentlichungen von Czepa und Högler beleuchtet. Die beiden Autoren stellten vor und nach Abdominalbestrahlungen mit den üblichen Dosen Leberfunktionsprüfungen an. Sie verzeichneten dabei nur einen negativen Fall, der auch keinen Röntgenkater bekam, während die übrigen positiv ausfielen, solange die Intoxikationserscheinungen anhielten.

An anderer Stelle veröffentlichten dieselben beiden Autoren Untersuchungsergebnisse, die nach längerer Bestrahlung eine Vermehrung des Blutzuckers, des Cholesteringehaltes und eine Erhöhung des Calciumspiegels ergaben, Resultate, die auf die Beteiligung der Leber hinweisen, ebenso wie die bekannten Forschungen Sielmanns und Schlagintweits. Diese fanden wie auch andere Autoren, vor allem Neuda und Redlich, nach Röntgenbestrahlung ein rasches Absinken des NaCl-Spiegels im

Blut verbunden mit vermehrter NaCl-Ausscheidung im Harn, was sie mit einer Schädigung der Leber, einem Chlordepot, begründen, und zwar ging diese Erscheinung mit dem ja von Widal gleichfalls auf eine Leberschädigung zurückgeführten Leukocytensturz parallel. Weiterhin stellte Tichy nach Leberbestrahlung eine etwa 3 Tage anhaltende Verkürzung der Blutgerinnungszeit um über 50% fest.

Während die Funktionsschädigungen im wesentlichen unbestritten sind, blieben auf anatomischem Gebiet die Resultate meist negativ. So fand Scholtz bei Kaninchen, deren obere Bauchgegend er 10×10 Minuten bestrahlt hatte, trotz ausgedehnter Hautnekrosen nach 4—5 Wochen keine Veränderung der Leber, nicht einmal Hyperämie. Heineke konnte bei mit tödlichen Dosen bestrahlten Meerschweinchen keine Organschädigungen von der Milz abgesehen finden, ebenso Seldin keine anatomisch-pathologischen Veränderungen der Leber nach 195 stündiger auf 20 Tage verteilter Bestrahlung.

Ebenso vermißten Krause und Ziegler in langen Versuchsreihen, in denen sie die Milz und lymphatische Organe geschädigt fanden, im allgemeinen eine Leberveränderung. Nur wenige Versuche hatten Auflockerung des Protoplasmas, Schrumpfung und Pyknose der Zellkerne, kleine Fetttröpfchen in verwaschen gefärbten Partien zur Folge.

Ähnliche Veränderungen und Verschmälerung der Leberzellbalken, dazu Lymphocyteninfiltration der Glissonschen Scheide fand Lüdin in seinen Experimenten.

Mikroskopisch-anatomische Untersuchungen am Menschen, die uns ja am meisten interessieren, liegen nur wenige vor. Zwei Amerikaner Case und Warthin veröffentlichten 3 Fälle von Bestrahlungen maligner, nicht operierter Bauchtumoren, die zur Sektion kamen. Es fanden sich da anatomische Leberveränderungen, die sie nur durch die Strahlenwirkung, nicht etwa durch Stauung im Pfortader- oder Gallengangsgebiet erklären zu können glaubten. Die Epithelien der mittleren und kleineren Gallengänge zeigten Vakuolisierung, Schwellung, Nekrose mit langsamer atypischer Regeneration und Riesenzellbildung. Diese und die nekrotischen Epithelien verstopften die Gallengänge und führten so zu Gallenstauung, aber nur in einem Falle zu Ikterus und Übertritt von Gallenbestandteilen ins Blut. Die eigentlichen Leberzellen selbst sollten wenig geschädigt sein, am ehesten noch in der Peripherie der Läppchen.

Ich selbst konnte nur einen Fall dieser Art untersuchen, der während der Versuche zur Sektion kam. Der Patient hatte eine Teratommetastase im Abdomen, etwa zwischen Leber und Pankreas; die Leber war in 6 Tagen je 9—22 Minuten lang, im ganzen 110 Minuten lang bestrahlt worden, benutzt wurde eine Fokusdistanz von 23 mm

ein Filter von 0,5 mm Kupfer und 2 mm Aluminium. Der Patient kam etwa 1 Monat später zur Sektion. Wie Untersuchungen im hiesigen Pathologischen Institut ergaben, und wie ich mich selbst überzeugen konnte, waren keine deutlichen anatomischen Veränderungen in dem an verschiedensten Stellen untersuchten Lebergewebe festzustellen.

Eine Schädigung der Leber, wenigstens in ihrer Funktion haben also die Röntgenbestrahlungen zur Folge, es handelt sich nur noch um die auch praktisch nicht unwichtige Frage, auf welchem Wege diese zustande kommt.

Meyer-Betz, der die gesamte Vorkriegsliteratur über diese Fragen zusammenstellte, kommt zu dem Schluß, daß Urobilinogenurie der allgemeine Ausdruck einer Leberschädigung sei, läßt aber auch die Frage unentschieden, wie diese Schädigung zustande kommt. Es ist vielleicht besser, statt von Leberschädigung hier von Leberinsuffizienz zu sprechen, wie das auch in vielen Veröffentlichungen der Fall ist, denn Meyer-Betz erwähnt folgende Möglichkeiten des Zustandekommens einer Urobilinogenurie. Einmal kann das schädigende Agens, in unserem Falle die Strahlen, einen erhöhten Blutkörperzerfall zur Folge haben. Infolge des vermehrten Angebotes von gallefähigen Substanzen bildet die Leber mehr Bilirubin, im Darm entsteht mehr Urobilinogen und Urobilin. Der erhöhten Zufuhr dieser Stoffe mit dem Pfortaderblut ist die Leber nicht gewachsen, und läßt einen größeren Teil davon ins Gesamtblut übertreten, von welchem es durch die Niere ausgeschieden wird.

Holthusen untersuchte in physiologischer Kochsalzlösung bestrahlte Erythrocyten und erhielt hochgradige Hämolyse, allerdings bei Benutzung des Vielfachen einer HED. Auch Heinecke spricht sich für die Zerstörung von Erythrocyten durch Röntgenbestrahlung aus, dagegen sind Krause und Ziegler der Ansicht, daß die Bestrahlung auf rote Blutkörperchen und Blutplättchen wenig Einfluß hat. Gegen diese Annahme, daß das erhöhte Farbstoffangebot, d. h. eine relative Leberinsuffizienz für die Urobilinogenurie verantwortlich sei, sprechen außerdem spätere Veröffentlichungen von Adler, der fand, daß die Urobilinogenausscheidungen im Harn weitgehend unabhängig seien vom Farbstoffangebot im Stuhl, und die Untersuchungsresultate von Krieger und Hoefert, die den Bilirubingehalt der Galle sehr schwankend fanden.

Dann kann nach Meyer-Betz aber auch eine absolute Insuffizienz der Leber bestehen, die durch die Strahlenwirkung direkt so geschädigt wird, daß sie das normale Angebot nicht bewältigen kann. Das erscheint die zunächst liegende Erklärung. Doch sprechen dagegen die Untersuchungen von Falta und Högler, die fanden, daß die normale Leber einer Mehrbelastung z. B. auch bei Leukämie und Erythrämie gewachsen sei, und die Feststellung von Borak Kriser, die nach direkter Leberbestrahlung keine positive Zucker- und Gallenprobe erhalten konnten.

Auch ist die Mehrzahl der vorliegenden Untersuchungsergebnisse im Sinne der dritten Möglichkeit einer durch indirekte Wirkung bedingten, absoluten Leberinsuffizienz zu verwerten. Bei dem durch das schädigende Agens verursachten Zellzerfall würden toxische Stoffe frei.

Meyer-Betz denkt da besonders an das Hämoglobin, das ja, wie sein Einfluß auf die Nieren zeigt, ein Gift für den Organismus darstellt. Durch diese toxischen Stoffe würde die Leber geschädigt oder doch gezwungen, sich vollkommen auf die Unschädlichmachung der gefährlichen Stoffe einzustellen und infolgedessen harmlose Körper, wie das Urobilinogen, zu vernachlässigen. Für die Annahme der Leberschädigung durch toxische Zerfallsprodukte spricht sich unter andern auch Czepa und Högler aus. Ebenso Saringhausen, der die Literatur über Urobilinogen bei Scharlach zusammenstellte und zu dem Schluß kam, daß die Urobilinogenausscheidung dabei, wie bei Infektionskrankheiten überhaupt, auf Schädigung der Leber durch toxische Zerfallsprodukte beruhe.

Daß die Leber der Strahlenwirkung gegenüber so leicht insuffizient wird, ist nicht verwunderlich, wenn man die Veröffentlichungen über Funktionsstörungen dieses Organs nach Kaltwasserbehandlung (Sikardi), nach Lähmung des rechten Zwerchfells (Molnar) und nach Überangebot von Eiweiß (Adler u. a.) in Betracht zieht.

Ich selbst konnte feststellen, daß Patienten auch nach Höhensonne- und Diathermiebehandlung im Harn Urobilinogen, wenn auch nicht wesentlich aber doch deutlich vermehrt ausschieden und zwar derart, wie es nicht den von Adler ausgerechneten Tagesschwankungen entsprach.

Ohne sich jetzt schon auf eine dieser Theorien festzulegen, ist es jedenfalls sicher nicht falsch, von einer Insuffizienz der Leber nach Röntgenbestrahlung zu sprechen. Mit einer solchen Insuffizienz erklärt Hajos auch die außer Frage stehende günstige Wirkung der Röntgenbestrahlungen auf Asthmatiker. Er hatte festgestellt, daß die durch Röntgentherapie günstig beeinflußten Fälle von Asthma bronchiale gerade diejenigen seien, deren Erkrankungen nachweislich anaphylaktisch bedingt sei. Er versuchte nun die Wirkung der Röntgenstrahlen so zu erklären, daß die Leber durch die Bestrahlung undicht würde, und so aus dem Darm resorbierte Eiweißkörper passieren ließe, wodurch eine Desensibilisierung des Organismus stattfinden könne. Auch schon Czepa und Högler wiesen auf die Ähnlichkeit einer Röntgenintoxikation mit den Erscheinungen bei Proteinreizkörpertherapie hin; sie führten als Beweis dafür den Leukocytensturz, Veränderungen der Blutgerinnung ev. auch der Temperatur und die Störungen des Allgemeinbefindens an. Um die Leberschädigung auch nach den üblichen therapeutischen Dosen nachzuweisen, benutzte Hajos die Urobilinogenprobe. Er untersuchte vor und 24 Stunden nach der Bestrahlung den Urin von 10 Patienten, die an verschiedenen Körpergegenden bestrahlt waren. Bei Betrachtung

seiner Tabelle fällt auf, daß die Bestrahlungen im Gebiet des Abdomens in den meisten Fällen eine vermehrte Urobilinogenausscheidung zur Folge hatten, dagegen die der Leber ferner gelegenen Körperteile meistens nicht. Außerdem zeigte Hajos an Hand von 47 Magendarmdurchleuchtungen, die er teils nach 3 und 4, teils nach 24 Stunden nachprüfte, daß zwar nach 3 Stunden nur $^1/_3$, nach 24 Stunden aber $^3/_4$ der Durchleuchteten eine Urobilinogenvermehrung im Urin aufwiesen. Das nach dieser Richtung hin untersuchte Material erscheint nicht ganz vollständig. Auch würden genauere Erfahrungen über die Dauer der Urobilinogenausscheidung und über das Verhältnis von Bestrahlung bzw. Durchleuchtung zur Stärke und Dauer der positiven Urobilinogenreaktion interessant sein. Diesen Fragen im einzelnen nachzugehen, und dabei auch auf Grund eigener Untersuchungen ein Urteil darüber zu gewinnen, auf welchem Wege das Urobilinogen zur Ausscheidung käme, war der Zweck vorliegender Arbeit.

Vorweg sei noch folgendes bemerkt: Matthes bringt in seiner Differentialdiagnose zusammengestellt Erkrankungen, die von vornherein eine positive Urobilinogenreaktion im Urin erwarten lassen. Er nennt da schwere Tuberkulose, Anämie mit Blutzerfall, Infektionskrankheiten, dekompensierte Herzfehler, akute Magen-Darmerkrankungen und Carcinome des Verdauungstraktus. Es ist deshalb selbstverständlich, daß Patienten mit solcher Diagnose, insbesondere Fälle von perniciöser Anämie und Infektionskrankheiten, abgesehen von leichteren Tbc.- und Ca.-Fällen, nicht in die Tabellen aufgenommen wurden, obwohl die wenigen mit diesem Material angestellten Versuche keine vom Allgemeinresultat abweichenden Ergebnisse hatten. Nach Möglichkeit wurde in den ersten 2 bis 3 Stunden nach Erkalten des Urins untersucht; wo dieses nicht möglich war, wurde sicherheitshalber auch auf Urobilin nachgesehen, obgleich ich mich durch mehrfach wiederholte Versuche nicht recht davon überzeugen konnte, daß die Urobilinogenreaktion im Verlaufe von 24 Stunden bei den gewöhnlichen Aufbewahrungsbedingungen im Laboratorium zugunsten der Urobilinreaktion bemerkenswert abnimmt. Von einer quantitativen Messung glaubte ich im Interesse einer möglichst großen Zahl von Versuchen absehen zu können.

Zuletzt sei noch vorausgeschickt, daß sämtliche Urine bei schwach saurer Reaktion untersucht wurden, denn es wäre ja leicht denkbar, daß alkalischer Urin erst ein gewisses Quantum des sauer reagierenden Ehrlichschen Aldehyds unwirksam macht. Es ergab sich, daß ein Tropfen Reagens durch 1,5 bis 2 ccm $^1/_{10}$ normal NaOH neutralisiert wurde. Diese Vorsicht erwies sich auch praktisch begründet, denn mehrfach wurde ein Auskristallisieren von kohlesäurehaltigen Salzen beobachtet, wenn das Reagens einem stark alkalischen Harn zugefügt wurde. Die Urobilinogenreaktion fiel in solchen Fällen auch negativ aus. Desgleichen zeigten einige vergleichende Untersuchungen immer derselben Urine ein verschiedenes Ergebnis je nach der Art der Urinreaktion und zwar

zuungunsten der bei alkalischer Urinreaktion vorgenommenen Untersuchungen.

Nachdem so die Fehlerquellen nach Möglichkeit umgangen sind, soll zur Besprechung der Hauptuntersuchungen übergegangen werden. Zunächst seien einmal die mit therapeutischen Dosen bestrahlten Fälle betrachtet. Von dem Einfluß der bestrahlten Körpergegend abgesehen, erschien mir dabei wichtiger als die Frage, wie lange die Wirkung die Bestrahlung überdauere, die andere Frage, kumulieren die einzelnen Dosen in ihrer Wirkung oder tritt bei wiederholter Bestrahlung eine gewisse Anpassung des Organismus ein. Um aber für alle Fälle über die hinzukommende Wirkung der wiederholten Bestrahlung an jedem neuen Tage ein Urteil zu gewinnen, wurde nicht nur zweimal nach der Bestrahlung (3 und 6 Stunden nachher), sondern auch jedesmal vorher der Urin untersucht, der also fast 24 Stunden nach der letzten Bestrahlungszeit gelassen war. An Tagen, an denen die Patienten nicht bestrahlt wurden, genügte die Untersuchung einer Urinportion.

Die Untersuchungsergebnisse, die Verfasser sich in Tabellen zusammenstellte, hier wie auch später bei den Durchleuchtungen im einzelnen zu bringen, würde zu weit führen. Sie lehren zunächst die allgemeine Tatsache, daß in weitaus den meisten Fällen, nämlich bei 74% der Bestrahlten eine vermehrte Urobilinogenausscheidung im Harn stattfindet. Im einzelnen kann das Ergebnis abhängig sein einmal von der bestrahlten Körperregion, dann aber auch von der Dauer und Häufigkeit der Strahleneinwirkung. Die Intensität darf, da immer die gleiche, außer Betracht gelassen werden. Wollen wir zunächst den Einfluß der bestrahlten Gegend auf die Urobilinogenausscheidung vergleichen, so ist es zweckmäßig, 3 Gruppen zu unterscheiden:

A. Die Leber wird bei der Bestrahlung mitbetroffen.
B. „ „ „ „ „ „ nur in den Randpartien betroffen.
C. „ „ „ „ „ „ praktisch genommen überhaupt nicht getroffen.

So erhalten wir folgende Übersicht:

Körpergegend	Ohne Wirkung	Mit schwacher Wirkung	Mit starker Wirkung	Mit sehr starker Wirkung
A. Leib, Magen, Leber	2 Fälle	1 Fall	6 Fälle	3 Fälle
B. Milz, Brust	4 „	3 Fälle	5 „	7 „
C. Hals, Becken, Prostata, Extremitäten usw.	7 „	3 „	7 „	2 „

Wie zu erwarten geben den stärksten Ausfall die Fälle, bei denen die Leber stärker mitbetroffen ist; die Regionen, die mit der Leber nichts zu tun haben, weisen die geringsten Folgeerscheinungen auf. Bemerkenswert ist allerdings die geringe Differenz zwischen Gruppe A. und B., die beide durchschnittlich eine mäßig starke Strahlenwirkung zeigen. Das hohe Ergebnis der Gruppe B. wird zum Teil auch dadurch bedingt, daß darin mehrere Tumoren im Thoraxraum aufgeführt sind, deren nach der Bestrahlung erhöhter Zellzerfall naturgemäß sehr stark positiv ausfallende Reaktionen verursacht. Auch die relativ bedeutende Wirkung der zwei Milzbestrahlungen bei Leukämien wären ähnlich zu erklären.

Die Beurteilung des Materials vom Standpunkt der Dauer der Bestrahlung im Verhältnis zur Dauer der Wirkung erleichtern wir uns damit, daß wir unterscheiden zwischen Fällen mit wenig kleinen, wenig großen, viel kleinen und viel großen Strahlengaben, und daß wir in der Wirkung eine negative oder schwache, eine die Bestrahlungszeit nur 1—2 Tage überdauernde und eine länger anhaltende voneinander trennen. Dann ergibt sich folgende Übersicht:

	A. Magen, Leber, Leib			B. Milz, Brust			C. Hals, Becken, Prostata, Extremitäten		
	schwach	wenig verl.	viel verl.	schwach	wenig verl.	viel verl.	schwach	wenig verl.	viel verl.
Wenig kleine	—	1	2	—	1	1	—	1	1
Wenig große	—	—	1	2	2	1	4	1	1
Viel kleine . .	1	1	4	—	2	2	4	2	3
Viel große . .	1	1	—	2	1	5	2	—	—
	17%	25%	58%	21%	32%	47%	53%	21%	26%

Aus den unten angegebenen Prozentzahlen geht, wie zu erwarten stand, ohne weiteres hervor, daß eine lange Nachwirkung bei Bestrahlung des Lebergebietes selber am häufigsten, bei ganz entfernt liegenden Regionen am wenigsten auftritt, während da die meisten Fälle mit fehlender oder schwacher Reaktion zu verzeichnen sind. Immerhin ist bemerkenswert, daß Bestrahlungen, bei denen die Leber in keiner Weise mit in Mitleidenschaft gezogen wird, doch in $^1/_4$ der Fälle eine länger dauernde Insuffizienz dieses Organes zur Folge haben.

Noch etwas anderes ist an der Zusammenstellung interessant. Vergleicht man den Einfluß von wenigen starken Bestrahlungen mit dem von mehr aber schwächeren, so daß die gesamte Energiemenge etwa die gleiche ist, so fällt folgendes auf. Häufigere kürzere Bestrahlungen

haben eine länger anhaltende Urobilinogenausscheidung zur Folge als kräftigere aber weniger häufige Dosen.

Bei der Prüfung des Untersuchungsresultates darauf, welchen Einfluß die erneute Bestrahlung an den folgenden Tagen habe, stellt sich heraus, daß noch nicht die Hälfte der Fälle, nämlich nur 21 von 50 auf wiederholten Strahlenreiz mit einer den ersten Tag noch überbietenden Urobilinogenausscheidung antworten, während 22 Fälle bei weiteren Bestrahlungen nur auf der Höhe der einmal entwickelten Reaktion blieben und 7 Patienten sogar trotz wiederholter Bestrahlung mit der ausgeschiedenen Urobilinogenmenge nach anfänglicher Steigerung wieder heruntergingen und zwar zum Teil in sehr erheblichem Maße, ja schließlich auch gar keine Reaktion mehr zeigten. Dabei sind unter diesen 7 Fällen sämtliche Körperregionen vertreten. Dies überraschende Ergebnis zu erklären ist nicht leicht. Eine Nephritis, die ja die Urobilinogenausscheidung verhindert, besaß oder erwarb damals keiner dieser Patienten. Weshalb der Organismus sich in dieser Beziehung so verschieden verhält, müssen erst weitere Untersuchungen ergeben.

Ehe wir nun die bisher gewonnenen Ergebnisse prüfend zusammen überblicken, wollen wir noch sehen, was uns die einfache Durchleuchtung lehrt.

Auf Grund der positiven Ergebnisse bei auch nur kurzen Bestrahlungen waren auch bei längeren Durchleuchtungen positive Reaktionen zu erwarten. Doch war der Prozentsatz solcher Resultate überraschend hoch. Zunächst wurde in einem weniger eingehenden Vorversuch ein Überblick gewonnen.

Schon aus diesen sich auf 20 Patienten erstreckenden Untersuchungen geht hervor, daß in etwa 70% der Fälle auf die Durchleuchtung hin eine vermehrte Urobilinogenausscheidung stattfindet. Auffallend ist dabei der große Unterschied zwischen den Magen- und Lungendurchleuchtungen. Unter den 14 Magenfällen sind nur 2 unbeeinflußt geblieben, dagegen von den 6 Lungenfällen 4. Dies mag einmal seinen Grund darin haben, daß die Leber bei Magendurchleuchtung primär und sekundär mehr von den Röntgenstrahlen getroffen wird wie bei Durchleuchungen der Lunge. Dann kommt hinzu, daß die Magenpatienten wohl mindestens einmal nachdurchleuchtet werden und durchschnittlich auch die erste Durchleuchtung des Magens länger dauert als die der Lungen oder des Herzens. Vielleicht darf auch nicht außer Acht gelassen werden, daß bei Magendarmdurchleuchtungen härtere Strahlen, die ja die Moleküle mit größerer Energie treffen, dagegen bei Betrachtung des Thorax weichere Strahlen benutzt werden.

Von der Dauer der Durchleuchtung war das Ergebnis nicht erkennbar beeinflußt. Den wesentlicheren dieser Erwägungen an Hand größeren Materials im einzelnen nachzugehen, insbesondere einen Unterschied zwischen Abdominal- und Thoracaldurchleuchtungen einwandfrei feststellen zu können, war der Zweck weiterer, an 120 Fällen angestellter Versuche.

Vergleicht man dabei die Reaktion auf Abdominaldurchleuchtungen mit der auf Thorakaldurchleuchtungen, so ergibt sich kein wesentlicher Unterschied, ganz im Gegensatz zu den Vorversuchen.

	Neg.	Sp.	Pos.	Neg. %	Sp. %	Pos. %	Überh. pos.	Überh. pos. %
Abdomen . . .	18	29	17	28	45	27	46	72
Thorax . . .	19	18	19	34	32	34	37	66
Summe	37	47	36	31	39	30	83	69

Beide Sammelwerte überhaupt positiver Reaktionen, der schwächeren und der stärkeren zusammengenommen, entfernen sich nur noch wenig von dem gemeinsamen Durchschnitt. In Gesamtergebnis deckt sich aber der bei diesen 120 Fällen ermittelte Wert von 69% überhaupt positiver Reaktionen sehr gut mit den bisherigen Erfahrungen im Vorversuch, die 70% positive Reaktionen ergaben.

Die verschiedene Körpergegend und das damit verbundene stärkere oder geringere Mitbetroffensein der Leber scheint hiermit also im Ganzen genommen den Ausfall der Reaktion nicht zu beeinflussen. Prüfen wir also, was die Zusammenstellung der Ergebnisse für die anderen oben angestellten Erwägungen lehrt. Wenn die Nachdurchleuchtungen bei Magenpatienten von Bedeutung für unsere Frage sein sollten, so müßte wenigstens in der Zeit des Auftretens der Dauer und des Verschwindens der positiven Reaktion sich Differenzen zwischen den Harnen der Magen- und denen der Lungenpatienten ergeben. Die folgenden Tabellen erleichtern uns die Beurteilung des Materials von diesem Gesichtspunkte aus.

Auftreten der Reaktion	Unverändert	Bis 6 Std.	Nach 24 Std. u. später
Magen	14 Fälle	41 Fälle	9 Fälle
Lunge	13 „	38 „	5 „

Verschwinden d. Reakt.	Unverändert	Bis 24 Std.	24—48 Std.	Nach 48 Std.
Magen	14 Fälle	12 Fälle	31 Fälle	7 Fälle
Lunge	15 „	13 „	14 „	9 „

Dauer der Reaktion	Unverändert	1—6 Std.	18—36 Std.	48 Std. u. mehr
Magen	9 Fälle	24 Fälle	17 Fälle	14 Fälle
Lunge	12 „	18 „	11 „	15 „

Bei den Magenpatienten tritt bei dem in den ersten 6 Stunden nach der Durchleuchtung gelassenen Harn demnach eine Farbreaktion in 82% aller überhaupt positiven Fälle ein, in dem 24 Stunden und später nach dem Röntgen gelieferten Urin in 18%; bei den Lungenpatienten dagegen während der ersten Zeitspanne in 88%, in dem zweiten Zeitabschnitt nur in 12% der Fälle.

Ähnlich ist das Verhalten bei der Betrachtung des Verschwindens der Reaktion: Bei Magendurchleuchtung fallen in die ersten 24 Stunden 24%, zwischen 24 und 48 Stunden 62%, nach 48 Stunden 14% der positiven Fälle, wohingegen für die Lungendurchleuchtungen diese Zahlen 44%, 32% und 22% lauten.

Die Abdominal- und Thorakaldurchleuchtungen lassen sich am besten vergleichen, wenn man von jedem Patienten zeitlich das Maximum der Ausscheidung feststellt und die daraus resultierenden Werte betrachtet. Da ergibt sich folgendes Bild:

Maximum:	Unverändert	Nach 2—4 Std.	Nach 6 Std.	Nach 12—18 Std.	Nach 24 Std.	Nach 30—36 Std.
Magen	16	8	12	7	16	5
Lunge	15	12	16	5	6	2
Magen			27		21	
Lunge			33		8	

Hier sehen wir, daß der Schwerpunkt der Urobilinogenausscheidung bei den Patienten mit durchleuchtetem Magen fast zur Hälfte erst nach 24 Stunden liegt, während dies nach Lungendurchleuchtungen nur in einem 5. Teil der Fall ist. Oder anders ausgedrückt, das Maximum tritt bei den Magenfällen durchschnittlich in 14, bei Lungenfällen durchschnittlich schon nach 10 Stunden ein. So sicher diese Differenzen überall ziemlich gleich stark auftreten, so gering sind sie andrerseits auch. Sie reichen gerade hin, um die etwas höhere Zahl vermehrter Urobilinogenausscheidung bei Durchleuchtungen des Magens mit den Nachdurchleuchtungen zu begründen.

Von Wert erschien es auch festzustellen, welchen Einfluß die Dauer der Durchleuchtung auf die Höhe der Ausscheidungsvermehrung hatte. Von diesem Gesichtspunkte aus stellt sich das Material wie folgt zusammen:

Magen.

Min.	Zus.	Neg.	Sp.	Pos.	Neg. %	Sp. %	Pos. %	Überh. pos	Überh. pos. %
1/2	5 Fälle	0	4	1	—	80	20	5	100
1	12 „	5	5	2	42	42	16	7	58
1 1/2	10 „	3	4	3	30	40	30	7	70
2	24 „	7	11	6	29	46	25	17	71
2 1/2	3 „	1	1	1	33	33	33	2	67
3	7 „	2	2	3	28	28	44	5	72
4	2 „	—	2	—	—	100	—	2	100
5	1 „	—	—	1	—	—	100	1	100
Summe	64 Fälle	18	29	17	28	45	27	46	72

Lunge.

Min.	Zus.	Neg.	Sp.	Pos.	Neg. %	Sp. %	Pos. %	Überh. pos.	Überh. pos. %
1/2	2 Fälle	1	—	1	50	—	50	1	50
1	24 „	8	9	7	33	36	29	16	67
1 1/2	19 „	5	7	7	26	36	37	14	73
2	9 „	4	2	3	44	23	33	5	56
3	2 „	1	—	1	50	—	50	1	50
Summe	56 Fälle	19	18	19	34	32	34	37	66

Es ergibt sich das überraschende Resultat, daß die Dauer der Durchleuchtung die Schädigung nicht wesentlich, jedenfalls nicht bestimmend beeinflußt. Abgesehen von den 1/2 Minute bestrahlten Fällen ist ja wohl bei den Magendurchleuchtungen eine Steigerung der Zeit entsprechend festzustellen: diese ist aber nicht gradlinig und bei den Lungendurchleuchtungen überhaupt nicht erkennbar.

Auf Grund der Ergebnisse nach Durchleuchtungen von 1/2 Minute Dauer wurde auch ein Patient verfolgt, von dem mehrfach hintereinander Röntgenaufnahmen gemacht wurden, wobei die Gesamtbelichtungszeit 50 Sekunden betrug. Es wurde eine deutliche Urobilinogenurie für etwa 24 Stunden festgestellt. Gehungert hat der Patient nur 5 Stunden, anders ernährt wurde er auch nicht, so daß damit die Urobilinogenurie nicht begründet sein kann, wenn ja andererseits der eine Fall auch nicht unbedingt seine Abhängigkeit von der Strahleneinwirkung beweist, denn die üblichen kurz dauernden Aufnahmen zeigten selbstverständlich absolut keine Beeinflussungen der Urobilinogenausscheidung.

Zwei Fälle, in denen Magen und Lungen gleichzeitig länger, je 4 und 5 Minuten, zusammen durchleuchtet wurden, bieten nichts irgendwie Besonderes. Dagegen lohnt es sich, die Fälle zusammenzustellen, die nach 24 Stunden noch einmal durchleuchtet wurden. Unter den 9 Fällen sind nur 2, die von einer Nachdurchleuchtung nach 24 Stunden nicht

beeinflußt werden. Einer von den beiden wird aber durch eine nochmalige Durchleuchtung am folgenden Tage, also etwa 48 Stunden nach der ersten, doch zu stärkerer Urobilinogenausscheidung gebracht. Unter den übrigen 7 Fällen sind zum Teil sehr kräftige Reaktionen auf die erneute Durchleuchtung zu verzeichnen.

Stellen wir jetzt die gewonnenen Ergebnisse zusammen, um sie ordnen und kritisch verwerten zu können, so haben wir es hauptsächlich mit folgenden Feststellungen zu tun:

Nach Bestrahlung tritt in etwa 70% der Fälle Urobilinogen deutlich vermehrt im Harn auf. Der bestrahlten Körpergegend ist ein wesentlicher Einfluß auf Stärke und Dauer der Reaktion zuzumessen, Bestrahlung von lebernahen Regionen hat mehr als doppelt so starke Wirkung auf die Urobilinogenausscheidung wie die vollkommen leberfernen Körperpartien, während die Frage, ob das Strahlenbündel die Leber nur streift oder in stärkerem Maße trifft, von geringer Bedeutung ist. Ein Einfluß der Nachbestrahlung ist offenkundig vorhanden, wenn auch nicht immer in kumulierendem Sinne. Die Hälfte der Patienten, bei denen eine direkte Strahlenschädigung der Leber ausgeschlossen war, schieden auch erhöhte Urobilinogenmengen aus. Viele kleine Dosen erwiesen sich als etwas schädlicher als geringe große.

Nach Durchleuchtung tritt ebenso wie bei Bestrahlung in etwa 70% der Fälle vermehrte Urobilinogenausscheidung auf. Die Lage des durchleuchteten Organs zur Leber beeinflußt, soweit der Rumpf in Frage kommt, anscheinend die Urobilinausscheidung nicht. Nach kurzer Zeit vorgenommene Nachdurchleuchtungen steigerten den Grad der Aldehydreaktion nicht wesentlich, dagegen nach 24 Stunden wiederholte Durchleuchtungen in fast allen Fällen.

Die Ergebnisse der Durchleuchtung und die der Bestrahlung lassen sich sehr gut vereinen. Eine Funktionsschädigung — ob ausschließlich oder hauptsächlich der Leber wollen wir vorläufig hier nicht entscheiden — findet in beiden Fällen statt. In beiden Versuchsreihen war der Unterschied, ob die Leber von dem Strahlenbündel mehr oder minder voll getroffen oder nur gestreift wurde, von geringer Bedeutung. Die Dauer der Strahleneinwirkung ist nicht von Einfluß auf die Urobilinogenreaktion, das lehren nicht nur die beiden Haupttabellen einzeln, das lehrt vor allem der fast gleiche Prozentsatz an positiven Reaktionen bei den Versuchen mit Durchleuchtung und Bestrahlung. Die Mindestdosis, durch die eine Funktionsschädigung hervorgerufen werden kann, scheint außerordentlich gering zu sein. Ist doch schon nach Einwirkung von nur $^1/_2$ Minute Dauer deutliche Urobilinogenreaktion im Urin festgestellt. Diese leicht erzielbare Wirkung entspricht ebenso wie die nach

50 Sekunden Beleuchtung bei Röntgenaufnahmen durchaus meinen eingangs erwähnten Beobachtungen von erhöhter Urobilinogenausscheidung nach längerer Diathermie- und Höhensonnenbestrahlung und den im Zusammenhang damit gemachten Angaben über andere Beweise der leichten Empfindlichkeit der Leber.

Die an umfassendem Material angestellten Untersuchungen bestätigen und ergänzen also in befriedigender Weise die Experimente von Hajos; hatte doch auch Hajos in etwa 75% der Fälle positive Reaktionen. Trifft seine oben angeführte Theorie über die Röntgenwirkung bei Asthmakranken zu, was hier nicht erörtert werden soll, so drängt sich die Frage auf, wo und wie oft die Asthmapatienten am besten zu bestrahlen seien. Ohne dies hier entscheidend beantworten zu wollen, sei nur gestattet, das besprochene Material in diesem Sinne zu werten. Da der therapeutische Effekt der Bestrahlung ja in der Herbeiführung einer Leberinsuffizienz begründet sein soll, müßte nach den oben angeführten Ergebnissen eine Bestrahlung in nicht zu kurzen, möglichst mehr als 24 Stunden betragenden Zwischenräumen ratsam sein. Die Leberinsuffizienz ist etwas stärker, wenn die Gegend dieses Organes mitbestrahlt wird. Also würde es sich bei Zugrundelegung von Hajos' Theorie empfehlen, versuchsweise wie dieser auch die Leber mit zu bestrahlen.

Nebenbei sei hier noch auf etwas anderes aufmerksam gemacht. Die Untersuchungen zeigen, daß schon wenige Stunden nach der Durchleuchtung die Urobilinogenreaktion im Harn positiv werden kann. Oft werden Patienten bei ihrer Aufnahme in die Klinik gleich durchleuchtet, ihr Urin aber erst am nächsten Morgen untersucht. Will man also auf die Urobilinogenreaktion praktischen Wert legen, so muß der Urin gleichzeitig mit der Durchleuchtung oder vorher untersucht werden.

Nun soll noch die andere gestellte Frage beantwortet werden, auf welchem Wege es zu der vermehrten Urobilinogenausscheidung kommt. Eine direkte Leberschädigung ist auszuschließen, da auch positive Ergebnisse bei Bestrahlung leberferner Gebiete beobachtet wurden. Es ist also nur ein Erythrocytenzerfall oder ein Zellzerfall mit Freiwerden von toxischen Stoffen anzunehmen. Die Strahlen verursachen an dem Gewebe von malignen Tumoren größeren Zellzerfall als in normalem Gewebe. Die Urobilinogenausscheidung war bei Bestrahlung maligner Tumoren, die keine inneren Blutungen verursacht hatten, wie ausdrücklich bemerkt sei, besonders stark: andererseits fehlte bei Durchleuchtung des Mediastinums mit seinen großen Blutreservoiren, die es im Herz und in den großen Gefäßen besitzt, eine relativ besonders hohe Uro-

bilinogenurie, und Bestrahlungen der stark blutgefüllten Basedowschilddrüsen zeigten meist eine negative Urobilinogenreaktion. Der Umstand, daß mehrfach bei wiederholter Bestrahlung die Reaktion wieder abnahm, läßt sich auch am ehesten mit der Annahme einer toxischen Wirkung erklären.

Alle diese Tatsachen sprechen im Verein mit dem aus der eingangs angeführten Literatur gewonnenen Urteil für eine Schädigung der Leber geringen Grades durch toxische Zellzerfallsprodukte nach Einwirkung von Röntgenstrahlen.

Zusammenfassung.

1. Die Urobilinogenreaktion ist im alkalischen Harn schwächer als im sauren.

2. Die Urobilinogenreaktion im Harn ist positiv nach Bestrahlungen in 74% und nach Durchleuchtungen in 69% der Fälle.

3. Soweit der Rumpf in Frage kommt, ist die den Röntgenstrahlen ausgesetzte Gegend nur von geringem Einfluß auf die Urobilinogenausscheidung im Harn.

4. Die kürzesten Durchleuchtungen genügen schon, um eine Urobilinogenausscheidung im Harn herbeizuführen.

5. Das untersuchte Material läßt sich in dem Sinne verwerten, daß die Urobilinogenurie durch eine Leberschädigung herbeigeführt wird, die durch toxische Zerfallsprodukte bedingt ist.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Geh.-Rat Matthes für die freundliche Anregung zu dieser Arbeit meinen gehorsamsten Dank zu sagen.

Literatur.

Adler, Zschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 31, H. 3—6 u. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 114, H. 5—6 u. Kl. W. Jg. 1, Nr. 51. — Adlersberg, Zschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 42, H. 1—3. — Brugsch u. Kriser, M. Kl. Jg. 19, S. 19. — Brugsch, Zschr. f. d. ges. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 11, S. 508. — Case u. Warthin, Original, Amer. journ. of roentgen- a. radium-ther. Vol. 12, No. 1; stand Verf. nicht zur Verfügung. Ref. Zbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 38, S. 15. — Czepa u. Högler, M. Kl. Jg. 18, Nr. 34 u. Kl. W. Jg. 2, Nr. 52. — Chantraine, Strahlenther. Bd. 18, H. 1. — Dietl, M. Kl. Jg. 16, Nr. 17. — Falta u. Högler, M. m. W. Jg. 68, Nr. 39. — Fischler, Physiologie u. Pathologie der Leber. 1925. — Hajos, Biochem. Zschr. Bd. 46, H. 3—4 u. Zschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 38, H. 1—3; Bd. 45, H. 3—4. — Hausmann, M. Kl. Jg. 10, Nr. 7. — Heinecke, M. m. W. 1903, Nr. 48; 1904, Nr. 18; 1913, Nr. 48. — Hildebrandt, Ebenda Jg. 68, Nr. 19 u. D. m. W. 1918, Nr. 12. — Holthusen, Fortschr. d. Strahlenther. Bd. 29, S. 777. — Keller, Zschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 22, H. 2—3. — Kernrumpf, M. Kl. Jg. 17, Nr. 11. — Klewitz, M. m. W. 1922, Nr. 9. — Krause

u. Ziegler, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 10, S. 126. — Lüdin, Strahlenther. Bd. 19, H. 1. — Matthes, Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 1923. — Meyer, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, H. 1—2. — Meyer-Betz, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 12, S. 733. — Molnar, Virch. Arch. Bd. 213, H. 2—3. — Neuda, W.kl.W. Jg. 36, Nr. 44. — Poos, Kl.W. Jg. 1, Nr. 17. — Schlagintweit u. Sielmann, Ebenda 1922, Nr. 43. — Scholtz, D.m.W. 1904, Nr. 3. — Seldin, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 7, S. 322; Bd. 10, S. 383. — Seringhausen, M. Kl. Jg. 16, Nr. 47. — Sikardi, W.kl.W. Jg. 25, S. 1388. — Szigeti u. Bela, M. Kl. Jg. 17, Nr. 10. — Tichy, Zbl. f. Chir. Jg. 47, Nr. 46. — Warren, Journ. of exper. med. Vol. 35, No. 2; Vol. 38, No. 6. — Weltmann, W.m.W. Jg. 72, Nr. 18. — Wipple, Journ. of exper. med. Vol. 35, No. 2.

Lebenslauf.

Ich, Heinz Bromeis, wurde geboren am 20. September 1902 zu Berlin-Charlottenburg als Sohn des damaligen Hauptmanns Bromeis. Ich besuchte die Vorschule in Burg bei Magdeburg und das Gymnasium in Königsberg i. Pr., wo ich Ostern 1920 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte Medizin in Marburg, wo ich Herbst 1922 mein Physikum bestand und studierte weiter in Göttingen, Marburg, München und Königsberg i. Pr. Hier bestand ich im Sommer 1925 mein Staatsexamen und bin seitdem als Medizinalpraktikant an der hiesigen Inneren Klinik (Direktor Geheimrat Matthes) tätig.